

Хронический гепатит дельта: современное состояние проблемы и перспективы лечения

Д.Т. Абдурахманов¹, К.И. Есмамбетов², Е.Н. Никулкина¹,
Т.П. Розина^{1,3}, Е.Л. Танащук¹, Э.З. Бурневич¹, В.В. Карпов¹,
А.Л. Филатова^{1,3}, Э.К. Ибрагимов¹, М.В. Северов¹

¹Первый МГМУ им. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва
²Национальный научный центр онкологии и трансплантологии, Астана, Казахстан
³МГУ им. Ломоносова, Москва, РФ

Для корреспонденции:
Д.Т. Абдурахманов.
Клиника им. Е.М. Тареева, Москва, 119435, Россолимо, 11/5.
abdjamal@mail.ru.

Вирус гепатита дельта (HDV) представляет собой вирус-сателлит, которым инфицированы около 5% больных хроническим гепатитом В. Считается, что в мире имеется около 15-20 млн больных хроническим гепатитом D, который представляет собой одно из самых тяжелых заболеваний печени с высоким риском развития цирроза и рака печени. Пегилированный интерферон- α остается единственным препаратом, одобренным для лечения хронического гепатита D, хотя он характеризуется низкой эффективностью и высокой частотой нежелательных явлений. Изучение основных механизмов репликации HDV привело к созданию новых классов препаратов, блокирующих вход вируса в клетку и сборку его вириона. В настоящее время эти препараты изучаются в исследованиях II и III фазы.

Ключевые слова. *Вирус гепатита D, хронический гепатит, лечение.*

В 1977 г. М. Rizzetto и соавт. описали новый антиген, случайно обнаруженный методом прямой иммунофлюоресценции в ядрах гепатоцитов HBsAg (+) больных. Антитела к названному впоследствии “дельта-антигеном” белку определялись в ткани печени больных активным хроническим гепатитом/циррозом печени и отсутствовали при остром гепатите В и неактивном носительстве HBsAg [1]. В дальнейшем было установлено, что этот белок является структурным компонентом нового вируса, получившего название вируса гепатита D (HDV).

Хроническая HDV-инфекция представляет собой одно из самых тяжелых и быстро прогрессирующих заболеваний печени с высоким риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Несмотря на большое количество исследований, посвященных этой инфекции, ряд вопросов, в первую очередь патогенез, особенности естественного течения и эффективные методы лечения HDV-инфекции, остаются открытыми.

Строение и свойства вируса

HDV представляет собой сферическую частицу диаметром от 28 до 39 нм, покрытую поверхностным антигеном HBV (рис. 1), внутри которой находится нуклеокапсид диаметром 19 нм, содержащий РНК вируса [2]. Нуклеокапсид состоит из 60 молекул дельта-антигена, который представлен двумя формами: длинной [L] (214 аминокислот), размером 27 кДа, и короткой [S] (195 аминокислот), размером 24 кДа. Длинный антиген образуется путем присоединения дополнительных 19-20 аминокислот на уровне нуклеотида 1012 малого антигена [3]. Ген, кодирующий HDAg, был успешно клонирован с помощью обратной транскриптазы и полимеразной цепной реакции [4]. HDV-S антиген необходим для репликации вируса, в то время как HDV-L антиген, наоборот, обладает способностью подавлять репликацию, но играет ключевую роль в механизмах сборки и секреции вирусной частицы.

Геном РНК вируса представлен комплементарной одноцепочечной циркулярной нитью длиной в 1679 нуклеотидных оснований и является наименьшим из РНК-вирусов, поражающих человека. В геноме HDV имеется 6 открытых рамок считывания, из которых только одна рамка, участвующая в транскрипции, находится на позитивной

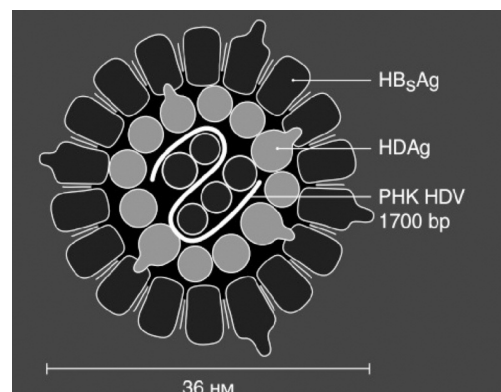


Рис. 1. Строение HDV

Для цитирования:
Абдурахманов Д.Т., Есмамбетов К.И., Никулкина Е.Н. и др. Хронический гепатит дельта: современное состояние проблемы и перспективы лечения. Клини фармакол тер 2019;28(1):26-34. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-26-34.

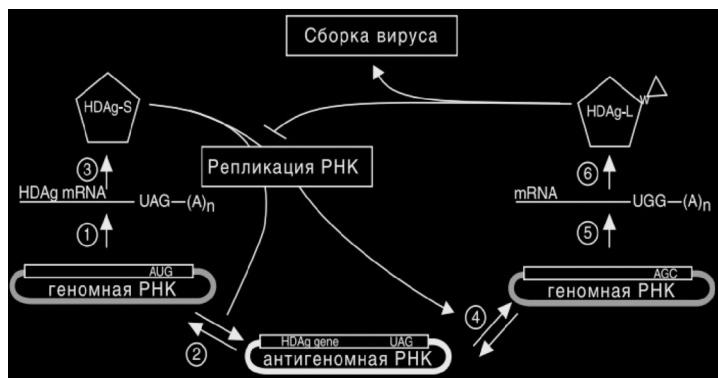


Рис. 2. Репликация HDV. 1 и 5 – синтез иРНК, кодирующих HDV-S и HDV-L-антигены вируса; 2 и 4 – синтез антигеномной РНК на основе геномной РНК и обратно; 3 – синтез HDV-S антигена, который способствует репликации вируса; 6 – синтез HDV-L антигена, который подавляет репликацию вируса и способствует сборке и секреции вируса.

стороне нити генома HDV RNA [5]. Ме хвизм репликации РНК вируса в своем роде уникальный и происходит путем так называемого симметричного двойного повторяющегося цикла (рис. 2). В процессе репликации в клетке присутствуют три формы вирусной РНК: геномная РНК (отрицательной полярности), антигеномная РНК (положительной полярности) и информационная РНК, наименьшая по размеру (примерно 900 нуклеотидов), которая содержит открытую рамку считывания для синтеза антигенов вируса. Репликация HDV автономна от HBV, но, будучи вирусом-сателлитом, HDV использует HBsAg для сборки вириона, секреции из гепатоцита и инфицирования других гепатоцитов.

Одним из важных направлений исследований генома HDV является изучение его стабильности. Эти исследования позволили выявить изменения состава РНК вируса в течение болезни у одного и того же пациента, которые могут быть одной из причин спонтанной реактивации хронического гепатита дельта. В исследовании китайских ученых было установлено, что более выраженные мутации обнаруживались при тяжелых обострениях [6]. Подобные исследования, возможно, помогут в будущем пролить свет на закономерности спонтанной реактивации HDV и своевременно реагировать на них, предотвращая реактивацию инфекции.

Эпидемиология

HDV распространен повсеместно. Считается, что около 5% больных хроническим гепатитом В инфицированы HDV (15-20 млн) [7]. Несмотря на одинаковые механизмы инфицирования и статус HDV как сателлитного вируса, реализующего свой потенциал только в присутствии HBsAg, зоны наибольшего распространения дельта-инфекции не повторяют в точности таковые HBV-инфекции. HDV высоко эндемичен в странах Средиземноморья, на Ближнем Востоке, в Центральной Африке, Центральной Азии и в северных частях Южной Америки. В США, Канаде и в странах Северной Европы (Дании, Швеции, Норвегии) значи-

тельное распространение HDV-инфекции отмечено в группах повышенного риска, в первую очередь у наркоманов. В настоящее время в мире выделяют регионы с низкой (0-5%), умеренной (6-20%), высокой (21-59%) и очень высокой (более 60%) частотой обнаружения маркеров HDV у лиц, инфицированных HBV (рис. 3).

Больные с гемофилией и другими состояниями, нуждающиеся в регулярных трансфузиях, составляли основную группу инфицированных в 80-х годах, однако со временем их доля постепенно уменьшается, что, по-видимому, связано с введением массовой вакцинации населения против HBV и рутинного скрининга продуктов крови на HBsAg.

За последние два десятилетия прошлого века отмечено значительное снижение распространенности HDV-инфекции, в первую очередь в странах Западной Европы, Юго-Восточной Азии и Турции. По данным итальянского многоцентрового исследования, распространенность HDV среди носителей HBsAg в 1997 г. равнялась 8,3% (69 из 834), что значительно ниже показателей 1992 и 1987 гг. (14% и 23%, соответственно). В период с 1987 г. по 1997 г. распространенность гепатита дельта в Италии снижалась на 1,5% ежегодно, в связи с чем авторы пришли к выводу, что в течение ближайших нескольких лет удастся установить полный контроль над распространением вируса гепатита дельта в итальянской популяции [9]. Аналогичную картину демонстрировали наблюдения и из других европейских стран, что позволило в конце 90-х годов рассматривать гепатит дельта как исчезающее заболевание, но в новых эпидемиологических исследованиях отмечено изменение ситуации в течение последнего десятилетия. В Италии частота обнаружения маркеров HDV среди носителей HBsAg после длительного периода снижения (с 24,6% в 1978–1981 гг. до 8,3% в 1997 г.) в настоящее время остается достаточно высокой – 8,1% в 2007 г. [10]. В Германии, где в 90-е годы наблюдалось снижение распространенности гепатита дельта с 18,6% до 6,8%, с 1999 г. она сохраняется на стабильно высоком уровне (8-14%) [11].

Причиной вновь возросшей распространенности

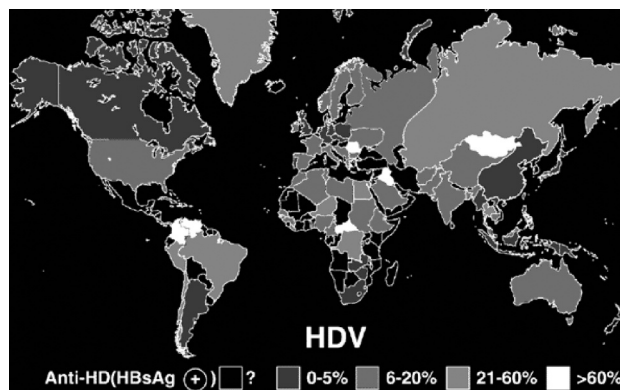


Рис. 3. Распространение HDV в мире [8]

HDV-инфекции, скорее всего, является миграция населения из неблагополучных и эндемичных по гепатиту дельта регионов, что подтверждается высоким уровнем носительства HDV среди некоренного населения. К примеру, распространенность HDV-инфекции в Швеции составляет 5,9%, а среди мигрантов достигает 38,0% [12].

Одной из причин сохраняющейся распространенности HDV-инфекции наряду с миграцией населения можно назвать снижение настороженности врачей. При проверке лабораторий муниципальных клиник Лондона выяснилось, что в течение последних нескольких лет рутинное тестирование носителей HBsAg на маркеры HDV проводилось не во всех случаях [13]. Аналогичные данные были получены в Чехии, Италии, Франции и Германии [14,15]. В исследовании, проведенном в клинике им. Е.М.Тареева, у 16 (31%) из 64 больных диагнозом “хронический гепатит D” был впервые установлен спустя длительное время (до 10 лет), хотя эти больные наблюдались в других лечебных учреждениях с диагнозом хронического гепатита В; при этом им ни разу не проводили исследование сыворотки на маркеры дельта-инфекции [16]. Это еще раз подчеркивает необходимость обязательного тестирования всех больных с HBsAg на HDV, особенно при высокой активности воспаления и наличии цирроза печени.

В России оценка частоты выявления маркеров HDV среди носителей HBsAg проводилась в нескольких регионах. В европейской части России антитела к HDV определялись у 1,3-5,5% HBsAg (+) лиц [17]. Эндемичным по HDV-инфекции регионом признана Республика Саха (Якутия), где доля хронического гепатита дельта в этиологической структуре хронических вирусных гепатитов составила 24,5%, в отдельных районах доля больных с антителами к HDV среди HBsAg (+) лиц достигала 31% [18,19]. Существенный уровень носительства HDV-инфекции был отмечен также в Республике Тыва [20]. Необычно высокий уровень распространенности HDV-инфекции регистрировался в Астраханской области, где среди 151 больного с хроническим заболеванием печени у 66,9% был обнаружен HBsAg, а у 74,5% из них определялись маркеры HDV. В то же время среди пациентов с острым гепатитом В частота выявления антител к HDV составила только около 10% [21]. В исследовании, проведенном в клинике им. Е.М.Тареева в Москве, за период с 2002 г. по 2014 г. маркеры активной дельта-инфекции (анти-HDV-IgM и/или HDV RNA) были выявлены у 118 (21,7%) из 543 больных с HBsAg [22]. Обращает на себя внимание всплеск HDV-инфекции в конце 90-х годов в Самарской области, где частота обнаружения HDV у HBsAg (+) лиц достигала 39%, что, вероятно, объясняется большим числом наркоманов в эпидемиологической выборке [23].

Очень высокий уровень инфицированности HDV отмечен во Вьетнаме, Гренландии, Индии, Иране, Мавритании, Монголии, Нигерии, Пакистане, Таджикистане, Тунисе [23-33].

Пути передачи HDV аналогичны таковым HBV: преимущественно парентеральный, реже половой и перинатальный. У обследованных нами 118 пациентов с хроническим гепатитом D, факторы риска инфицирования HDV распределились следующим образом: оперативные вмешательства (включая стоматологические) – 51%, гемотрансфузии – 20%, наркомания – 18%, возможный внутрисемейный путь передачи – 17%. У 10% больных путь передачи инфекции установить не удалось [22]. Контагиозная активность HDV значительно ниже по сравнению с HBV, поэтому половой, перинатальный и бытовой пути передачи не столь очевидны, хотя в эндемичных по HDV регионах они могут играть более важную роль [34]. По данным итальянского исследования, члены семьи больного с HDV-инфекцией имели 12,9-кратный риск инфицирования вирусом по сравнению с таковым в общей популяции [35].

В настоящее время выделяют 8 различных генотипов HDV в зависимости от нуклеотидной последовательности и географической распространенности, хотя последний фактор частично утратил свое значение в силу миграции населения. Различные генотипы HDV отличаются друг от друга не более чем на 30 нуклеотидов по длине генома, но различия в нуклеотидной последовательности могут достигать до 30% [36].

Первый генотип наиболее распространен и встречается повсеместно, особенно в странах Средиземного моря, Африке, Европе и Северной Америке. Хронический гепатит, вызванный вирусом 1-го генотипа, характеризуется вариабельным течением (от мягких до быстро прогрессирующих форм). В исследовании, проведенном в клинике им. Е.М.Тареева, у всех обследованных больных с HDV-инфекцией был выявлен 1-й генотип, преимущественно подтип 1b (в 85% случаев) [16]. Данный подтип наиболее близок к последовательностям молдавских и болгарских изолятов HDV [37]. Второй и 4-й генотипы встречаются преимущественно на Дальнем Востоке, в том числе в России [38], характеризуются, как правило, мягким, медленно прогрессирующим (по сравнению с 1-м генотипом), редко – тяжелым (прежде всего 4-й генотип) течением заболевания. Третий генотип встречается в северной части Южной Америки (Колумбия, Венесуэла, Перу, Эквадор), а гепатит, вызванный вирусом этого генотипа, имеет наиболее тяжелое, часто фульминантное течение заболевания с быстрым исходом в цирроз печени. Другие генотипы были идентифицированы относительно недавно в Африке и недостаточно изучены.

Патогенез

В настоящее время не существует единой точки зрения на патогенез HDV-инфекции, обсуждается как иммунопосредованное [39-41], так и прямое цитопатическое действие вируса на печень [42].

Показано, что периферические мононуклеарные клетки пациентов с неактивным хроническим гепатитом D (стабильно нормальный уровень АЛТ и отсутствие анти-HDV IgM) демонстрировали специфичную в

отношении HDAg пролиферацию *in vitro* [43]. Отсутствие аналогичных проявлений у сопоставимых пациентов с активным печеночным процессом, видимо, отражает то, что в данном случае именно клеточный иммунный ответ позволял контролировать течение HDV-инфекции.

У 90 больных хроническим гепатитом D, включенных в многоцентровое исследование HИDIT-1, снижение уровней интерлейкина (ИЛ)-2, интерферона (ИФН)- γ , ИФН-индуцированного протеина 10 и ИЛ-10 коррелировало с ответом на противовирусную терапию. Таким образом, характер Т-клеточного ответа при противовирусной терапии HDV-инфекции пегилированным ИФН α 2а позволял прогнозировать исход лечения [44]. В исследовании Aslan и соавт. количество CD4+ Т-лимфоцитов при HDV-инфекции было достоверно выше, чем при гепатите В или С, а наличие их ассоциировалось с повышением активности АСТ и тромбоцитопенией [45]. В ряде отечественных исследований отмечены более выраженные аутоиммунные проявления при гепатите дельта по сравнению с гепатитом В или С [16,21,46].

HDV ингибирует не только систему эндогенных ИФН- α , активирующихся в ответ на вирус [47], но и блокирует сигнальные пути JAK-STAT, необходимые для индукции противовирусного ответа [48]. Данное свойство HDV может быть одной из причин низкой эффективности противовирусной терапии ИФН- α .

Первые данные о возможном цитопатическом эффекте HDV были получены в ходе наблюдения за вспышками тяжелых случаев вирусного гепатита дельта в бассейне реки Амазонка, которые были обусловлены третьим генотипом HDV [49]. При этом в ткани печени определялись выраженный мелкокапельный стеатоз и эозинофильный некроз на фоне умеренных лобулярных изменений. Подобные гистологические проявления наблюдались также при фульминантном гепатите дельта у жителей регионов Экваториальной Африки [50].

Открытым остается вопрос о защитной роли антител к HDV, которые выявляют у всех больных, имевших контакт с вирусом, но не ассоциируются с развитием иммунитета. Повторное инфицирование шимпанзе, перенесших острый гепатит дельта, тем же вирусом, сопровождалась менее выраженной вирусемией, чем при первом инфицировании [51]. Это позволяет предполагать, по крайней мере, частичную защитную функцию вирус-специфичных антител, ограничивающую репликацию вируса.

Диагностика

Для диагностики HDV-инфекции определяют антитела к вирусу и RNA HDV в сыворотке крови. Антитела к HDV (анти-HDV) суммарные выявляют более чем в 90% случаев в течение 3–8 нед после инфицирования. При острой циклической HDV-инфекции титр анти-HDV IgM, как правило, невысокий, и они исчезают из крови в течение нескольких месяцев. При хронической HDV-инфекции (как правило, при суперинфекции)

титр очень высокий и сохраняется на протяжении длительного времени. Анти-HDV IgG выявляют как при острой (в сочетании с преходящими анти-HDV IgM), так и при хронической (в сочетании со стойко персистирующими анти-HDV IgM) HDV-инфекции.

В настоящее время основным маркером репликативной активности HDV считают обнаружение RNA HDV в сыворотке крови методом ПЦР. С началом применения ПЦР для определения RNA HDV в крови роль анти-HDV IgM значительно снизилась. Однако, с учетом вариабельности генома HDV и отсутствия стандартизации тест-систем тестирование анти-HDV IgM может быть оправдано при подозрении на ложно-отрицательный результат ПЦР.

Рутинное количественное определение RNA HDV в настоящее время нецелесообразно, так как отсутствуют данные о корреляции уровня вирусемии и выраженности печеночного процесса [52]. Таким образом, единственной целью количественного определения RNA HDV представляется контроль эффективности противовирусной терапии [53].

Естественное течение и прогноз гепатита дельта

Острый гепатит дельта. Выделяют два варианта острого гепатита дельта, существенно отличающихся по течению и исходам: коинфекция и суперинфекция. При коинфекции оба вируса (HDV и HBV) попадают в организм одновременно, при этом наблюдаются, как правило, две волны активности гепатита (возможно, с желтушным компонентом): первая обусловлена HBV, вторая (через 2–4 нед) – HDV. Инкубационный период при коинфекции составляет в среднем от 3 до 7 нед [7].

При коинфекции в подавляющем большинстве случаев (более 95%) заболевание имеет циклическое течение и заканчивается спонтанным выздоровлением и элиминацией как маркеров HBV (HBsAg, DNA HBV), так и HDV (анти-HDV IgM, RNA HDV). При этом течение острого гепатита D обычно клинически и гистологически неотличимо от острого гепатита В (в ряде случаев описаны две волны обострения заболевания или желтухи). Менее чем в 5% случаев возможно развитие хронического гепатита D, а также фульминантной печеночной недостаточности [23,29,54,55].

При суперинфекции HDV попадает в организм человека с хронической HBV-инфекцией. Более чем в 90% случаев отмечается развитие хронического гепатита D [57]. У шимпанзе гистологические изменения в печени при суперинфекции HDV были значительно более выраженными, чем при коинфекции HDV или суперинфекции носителей HBV вирусом гепатита С [58]. Менее чем в 10% случаев суперинфекция HDV может разрешиться самостоятельно с сохранением или даже элиминацией HBV (клиренсом HBsAg) [59]. При суперинфекции HDV значительно чаще развивается фульминантная печеночная недостаточность [57,60]. При отсутствии данных о существующем гепатите В суперинфекция HDV может быть ошибочно диагностирована как острый гепатит В [61].

Хронический гепатит дельта. В настоящее время выделяют 3 фазы течения HDV-инфекции в зависимости от вирусологического профиля: острая фаза с выраженной репликацией HDV, высокой активностью АЛТ и супрессией HBV; хроническая фаза, характеризующаяся уменьшением активности HDV, реактивацией HBV и умеренным повышением активности АЛТ; третья фаза с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы в результате репликации одного из вирусов или ремиссии в исходе значительного уменьшения активности обоих вирусов [62]. Стадийность течения может быть прослежена у большинства больных хроническим гепатитом D. Однако, как показали клинические исследования, течение заболевания может отличаться в зависимости от популяции и генотипа HDV [63].

Имеющиеся данные о естественном течении хронического гепатита D, прогнозе и риске развития цирроза печени и его осложнений противоречивы. На наш взгляд, подобные значительные расхождения могут быть объяснены следующими причинами:

1. В большей части опубликованных наблюдений отсутствует четкое разделение пациентов на группы с отдельным анализом каждой из них. Это приводит к тому, что статистическая обработка и анализ проводятся в выборках больных, находящихся на разных стадиях заболевания, — от хронического гепатита до декомпенсированного цирроза печени.

2. Наблюдения последнего десятилетия позволили отметить изменение “характера” заболевания, в том числе за счет уменьшения числа новых случаев острого гепатита. Все чаще наблюдается преобладание вялотекущих стабильных форм заболевания и реже встречаются агрессивные формы хронического гепатита, которые в течение короткого времени приводят к развитию цирроза печени и его осложнений. Именно они определяли грозный облик болезни в конце прошлого века.

В итальянском многоцентровом исследовании авторы сравнили две группы больных, наблюдавшихся в 1977-1986 гг. (n=122) и 1987-1996 гг. (n=162) [64]. Агрессивное течение хронического гепатита D в первой декаде отмечалось значительно чаще (65%), чем во второй (17%). Аналогичные результаты были получены в ряде других итальянских работ [65,66]. По данным испанского исследования, доля больных с острым гепатитом D агрессивного течения в 1983-1995 гг. значительно превышала таковую в 1996-2008 гг. [67]. Двадцатилетняя выживаемость больных хроническим гепатитом D в одном исследовании составляла 86% [65].

Риск развития цирроза печени в итальянском исследовании у больных, инфицированных HDV 1-го генотипа (77% мужчин, средний возраст 30 лет, цирроз печени у 35%), составлял около 4% в год, что значительно выше, чем при моноинфекции вирусами гепатита В или С [65]. В этом же исследовании частота спонтанной сероконверсии HBsAg равнялась 0,25% в год и была выше у больных с длительной ремиссией заболевания и стабильно нормальной активностью

АЛТ. Сероконверсия HBsAg, тем не менее, не гарантировала отсутствие осложнений. У 2 из 22 пациентов с сероконверсией отмечено развитие гепатоцеллюлярной карциномы. Последнее, вероятно, отражает длительность печеночного процесса и сопряженных с этим нарушений в геноме гепатоцитов.

У значительной части больных хроническим гепатитом D в момент установления диагноза выявляют стадию цирроза печени. Это, по-видимому, отражает более тяжелое течение заболевания по сравнению с таковым при моноинфекции вирусами гепатита В и С. Так, доля больных с циррозом печени среди пациентов с хронической HDV-инфекцией в крупных исследованиях составляла от 27% до 82% [13,16,42,65,67].

Декомпенсация и развитие печеночной недостаточности остаются главными причинами смертности при хронической HDV-инфекции. В многоцентровом ретроспективном исследовании у 200 больных с компенсированным (класс А по шкале Чайлд-Пью) циррозом печени в исходе HBV- и HDV-инфекции из нескольких клиник Западной Европы развитие печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы в течение 80 мес было отмечено у 31% и 13% больных гепатитом D, соответственно [68]. Риск декомпенсации, развития гепатоцеллюлярной карциномы и печеночной смерти при HDV-инфекции превышал таковой в сопоставимой группе больных с HBV-инфекцией в 2,2, 3,2 и 2,0 раза, соответственно. Риск декомпенсации был выше у больных пожилого возраста, а также пациентов с гипоальбуминемией и гипергаммаглобулинемией.

В другом крупном исследовании именно развитие печеночной недостаточности, а не гепатоцеллюлярной карциномы определяло выживаемость HDV-инфицированных больных с компенсированным циррозом печени (n=166) [69]. 1, 2 и 5-летняя выживаемость составила 94,3%, 82,5% и 51,5%, соответственно.

В нашем исследовании в течение в среднем 4,1 года (от 1 до 9 лет) умерли 24 из 118 больных хроническим гепатитом D (у 66% имелся цирроз печени). Причины смерти включали печеночную кому (у 12), гепатоцеллюлярную карциному (у 9), кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода (у 2) [22].

Данные об онкогенном потенциале HDV противоречивы. В некоторых ранних работах [70,71] не было выявлено достоверного увеличения риска развития гепатоцеллюлярной карциномы при HDV-инфекции по сравнению с таковым при HBV-инфекции. Однако многие авторы склонны объяснять этот факт тем, что больные с HDV-инфекцией часто умирают от прогрессирующей печеночной недостаточности и других осложнений цирроза печени, не доживая до гепатоцеллюлярной карциномы [7]. В исследовании, проведенном в Греции, было показано, что у больных хроническим гепатитом D, которые не погибли от печеночной недостаточности, риск развития гепатоцеллюлярной карциномы в течение 12 лет составил почти 42% [72]. При длительном наблюдении (в среднем 7 лет) больных вызванным HDV циррозом печени в итальян-

ской популяции развитие гепатоцеллюлярной карциномы было отмечено в 25% случаев, риск опухолевой трансформации составлял 2,8% в год [65]. Аналогичные данные приводятся в исследовании из Германии (n=67, длительность наблюдения 7 лет), по данным которого ежегодный риск развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных с циррозом печени, вызванным HDV, составил 2,7% [73].

Клинические проявления

Печеночные и внепеченочные проявления хронического гепатита D существенно не отличаются от таковых при заболевании печени, обусловленном вирусом гепатита В [16,42,74,75]. При хроническом гепатите D, как правило, отмечается более высокая активность печеночного процесса по сравнению с таковой при хроническом гепатите В. Обращают на себя внимание значительно более высокая гипергаммаглобулинемия, преимущественно за счет IgG, наличие ревматоидного фактора и криоглобулинов в сыворотке крови при хроническом гепатите D, которые отражают, по-видимому, выраженность аутоиммунных нарушений. HDV, как правило, подавляет активность HBV (лишь у 10-20% больных определяется DNA HBV в сыворотке крови). При этом не было выявлено более высокой активности хронического гепатита D у больных с сохранением виремии HBV [7].

Лечение

Уникальный механизм репликации HDV, отсутствие собственных полимераз и высокий патогенный потенциал делают вирус трудной мишенью для противовирусной терапии. В течение последних трех десятилетий были предприняты неоднократные попытки использования различных препаратов для лечения хронического гепатита D, однако только некоторые из них сохраняют актуальность в настоящее время.

Рекомбинантный интерферон- α . Первые попытки противовирусной терапии хронического гепатита дельта относятся к середине 80-х годов [76]. В 10 рандомизированных клинических исследованиях, в которых изучался рекомбинантный ИФН- α , устойчивый вирусологический ответ (УВО) был отмечен всего у 17,4% больных [77]. Гистологическое улучшение и нормализация активности АЛТ в результате лечения ИФН- α были достигнуты у 27,2% и 34,8% пациентов, соответственно, однако через 6 месяцев после завершения терапии активность АЛТ оставалась в пределах нормы только у 11,9% больных. В двух клинических исследованиях, в которых сравнивали эффективность высоких и низких доз ИФН- α (9 или 3 млн МЕ 3 раза в нед), был показан отчетливый дозозависимый эффект препарата – УВО был достигнут в 23,3% и 10,0% случаев, соответственно.

В итальянском исследовании 90 больных (72% из них с циррозом печени) получали рекомбинантный ИФН- α в дозе 6-9 млн МЕ [65]. У 72% больных проведен один курс лечения (продолжительностью в среднем 17 меся-

цев), у 24% – два курса, у 4% – три курса. УВО был достигнут и сохранялся в течение 36 месяцев наблюдения у 25 (27,8%) больных, в том числе у 15 (60%) – на стадии хронического гепатита.

В долгосрочном исследовании американских ученых у пациентов, получавших рекомбинантный ИФН- α в дозе 9 млн МЕ в течение 48 недель, биохимический ответ, достигнутый к концу терапии у половины больных, сохранялся в течение всех 14 лет наблюдения. Особого внимания заслуживает тот факт, что у пациентов со стабильно нормальным уровнем АЛТ и клиренсом анти-HDV IgM и повторно гистологически верифицированным активным циррозом печени (после завершения лечения и через год) в ходе долгосрочного наблюдения было обнаружено полное разрешение фиброза печени [78]. В другом длительном исследовании клиренса HDV и HBV и полного разрешения гистологически верифицированного цирроза печени удалось добиться у пациента, получавшего рекомбинантный ИФН- α в дозе 5 млн МЕ ежедневно в течение 12 лет [79]. Еще в одном наблюдении отмечена элиминация вирусов гепатита В и D при длительном лечении в течение 12 лет малыми дозами интерферона α -2b [80].

Нуклеоз(т)идные аналоги. Важное значение HBsAg для процесса сборки HDV, риск ускоренного прогрессирования фиброза при активной репликации HBV у больных хроническим гепатитом D, а также недостаточная эффективность рекомбинантного ИФН- α оправдывали попытки применения нуклеоз(т)идных аналогов. Однако использование фамцикловира [81], ламивудина [79], рибавирина [82], клебудина [63] и адефовира [83] не позволяло подавить репликацию HDV. На основании этих наблюдений сформировалось мнение, что нуклеоз(т)идные аналоги не эффективны против HDV, а их применение оправдано лишь при наличии активной репликации HBV у больных хроническим гепатитом дельта. Однако следует отметить, что все вышеперечисленные исследования ограничивались наблюдением в течение двух лет, хотя доказано, что нуклеоз(т)идные аналоги при длительном применении способны снижать уровень сссDNA и HBsAg, что лишает HDV субстрата для экспрессии и таким образом может опосредованно ингибировать репликацию вируса. Наглядно продемонстрировать этот механизм позволило наблюдение 16 больных с хроническим гепатитом D и коинфекцией ВИЧ, которым проводилась высокоактивная антиретровирусная терапия (ламивудин в сочетании с тенофовиrom и/или эмтрицитабином) в течение 6 лет [84]. У 3 (18,8%) больных были достигнуты авиремия RNA HDV и нормализация уровня АЛТ, у остальных 13 (81,2%) – снижение виремии и активности АЛТ. Успех длительного применения тенофовира в лечении хронического гепатита D вызвал закономерный интерес, и в июне 2009 г. был начато многоцентровое европейское исследование NIDIT II, предполагавшее применение пегилированного ИФН α -2a в комбинации с плацебо или тенофовиrom в течение 96 недель у больных хроническим гепатитом D и после-

дующее наблюдение в течение 6 лет. Таким образом, в настоящее время точкой приложения современных мощных нуклеотидных аналогов в лечении хронического гепатита D можно считать случаи с активной репликацией HBV, а эффективность длительного лечения с целью ингибирования сссDNA HBV требует дальнейших исследований с большим количеством больных.

Пегилированный интерферон- α . В настоящее время пегилированный ИФН- α является препаратом выбора в лечении хронического гепатита D, что обосновывается результатами трех клинических исследований, проведенных во Франции, Германии и Италии [82,85,86]. УВО (авиремия HDV RNA через 24 недели после завершения терапии) был достигнут в среднем у четверти из 64 больных хроническим гепатитом D, получавших пегилированный ИФН- α 2b в дозе 1,5 мкг/кг в течение 48-72 недель. Во французской выборке (14 больных) только авиремия HDV на 24-й неделе терапии была признана достоверным предиктором УВО ($p=0,021$) [85].

В крупном рандомизированном многоцентровом исследовании NIDIT-I при применении пегилированного ИФН- α 2a УВО также был достигнут у 25% из 90 больных хроническим гепатитом D из Германии и Турции, а стойкое снижение активности АЛТ в течение 6 мес после завершения лечения – у 40% [83]. Следует отметить, что во всех вышеперечисленных четырех исследованиях у некоторых больных в течение 48 недель терапии отмечено снижение вирусемии RNA HDV на 2-3 \log_{10} , поэтому нельзя исключить, что длительное лечение в этих случаях может привести к авиремии.

Альтернативные методы лечения. Среди наиболее перспективных альтернативных методов лечения можно выделить ингибитор пренилирования (фарнесилтрансферазы и геранилгеранилтрансферазы) лонафарниб, ргеS-производный ингибитор входа HBV микрлюдексов и полимеры нуклеиновых кислот REP-2139, которые блокируют синтез и секрецию HBsAg. Механизм действия ингибиторов пренилирования заключается в ингибировании присоединения белков фарнесила или геранилгеранила к цистеиновому остатку на С-конце молекулы HDV-L-антигена, что препятствует связи нуклеокапсида HDV с HBsAg, тем самым блокируя сборку полноценного вируса гепатита дельта [87]. Эффективные модели ингибирования пренилирования были продемонстрированы как *in vitro* [88], так и *in vivo* на мышах. В этих исследованиях авиремии HDV удавалось достичь уже через 7 дней терапии ингибитором фарнесилтрансферазы [89]. В исследованиях II фазы была установлена эффективность лонафарниба в сочетании с ритонавиром и пегилированным интерфероном- α [90, 91]. В исследовании LOWR-HDV-4 15 больных хроническим гепатитом D получали лонафарниб в дозе 50-75-100 мг в сочетании с ритонавиром 100 мг/сут. К концу лечения уровень RNA HDV снизился в среднем на 1,52 \log_{10} МЕ/мл, а нормализация АЛТ отмечена в 53% случаев [90].

Пилотные исследования показали более выраженное

подавление репликативной активности HDV при лечении микрлюдексом-B в сочетании с пегилированным ИФН- α 2a [92] или тенофовиром [93].

Наиболее впечатляющие результаты получены при лечении полимером нуклеиновых кислот REP-2139 (внутривенно в дозе 500 и 250 мг 1 раз в нед в течение 30 нед) в сочетании с пегилированным ИФН- α 2a. У 7 (58%) и 9 (75%) из 12 больных (без цирроза печени) через год после окончания лечения сохранялись авиремия (RNA HDV < 15 МЕ/мл) и нормализация активности АЛТ, соответственно [94]. У 5 (42%) больных наблюдалась сероконверсия HBsAg. Необходимо отметить, что эффективность и безопасность REP-2139 у больных циррозом печени еще предстоит оценить.

В последние годы также обсуждается применение при хроническом гепатите D пегилированного интерферона- λ , который, как показали исследования, отличается от пегилированного ИФН- α меньшей частотой нежелательных явлений (прежде всего, гриппоподобных реакций и цитопении) [95].

Все эти препараты планируется оценить в клинических исследованиях III фазы.

Трансплантация печени

В первых наблюдениях трансплантации печени при гепатите дельта, опубликованных с 1987 г., отмечали высокий риск реактивации HDV, несмотря на комбинированную профилактику с применением иммуноглобулина человека и вакцины против HBV [96]. В последующем стало очевидно, что риск реинфекции после трансплантации печени при HDV-инфекции ниже, чем при моноинфекции вирусами гепатита В и С [97]. Немаловажно также, что в отличие от моноинфекции HBV, частота реинфекции HDV после трансплантации печени оставалась стабильно низкой на протяжении длительного времени – 15,3% в течение 14 лет наблюдения [98].

Длительное время обсуждалась возможность “латентного” течения HDV-инфекции у больных после трансплантации печени при отсутствии маркеров HBV-инфекции. Следует отметить, что большинство исследований, выявивших данный феномен, относились к 1990-м годам, когда тест-системы не позволяли определять минимальные титры вируса. К тому же, по данным Smedile и соавт., вирион HDV, выделенный у больных с вирусемией после трансплантации печени, был покрыт поверхностным антигеном HBV и содержал в себе полноценный геном HDV, являясь идентичным дотрансплантационному образцу, тем самым исключая возможность репликации вируса при отсутствии HBV [99]. Наличие HDAg в гепатоцитах больных после трансплантации печени при отсутствии признаков репликации HBV, скорее всего, следует объяснять отсроченной элиминацией вирусов, даже на фоне лечения иммуноглобулином человека против HBV [100].

Комбинированная профилактика реинфекции с применением человеческого иммуноглобулина против вируса гепатита В и нуклеоз(т)идного аналога в настоя-

шее время считается оптимальным и общепринятым методом. Монопрофилактика как ламивудином, так и иммуноглобулином человека ассоциировалась с высоким риском реинфекции HBV [101,102]. Таким образом, комбинированная профилактика реинфекции HBV после трансплантации печени позволила достичь сразу несколько целей:

- одновременное воздействие на различные регионы генома HBV: preS/S через иммуноглобулин человека и ген полимеразы через нуклеоз(т)идные аналоги;
- высокая эффективность;
- относительно низкая себестоимость терапии за счет экономии иммуноглобулина человека.

Конфликт интересов: нет.

1. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977;18(12):997-1003.
2. Bonino F, Heermann KH, Rizzetto M, et al. Hepatitis delta virus: protein composition of delta antigen and its hepatitis B virus-derived envelope. *J Virol* 1986;58:945-50.
3. Casey JL, Bergmann KF, Brown TL, Gerin JL. Structural requirements for RNA editing in hepatitis delta virus: evidence for a uridine-to-cytidine editing mechanism. *Proc Natl Acad Sci* 1982;89:7149-53.
4. Рыжова Е.В., Иванюшина В.А., Грудинин М.П. и др. Выделение и клонирование антигена вируса гепатита дельта. Использование рекомбинантного антигена для серодиагностики дельта-инфекции. *Мол ген микробиол вирусол* 1998;2:29-32 [Ryzhova EV, Ivanyushina VA, Grudin MP, et al. Isolation of hepatitis D virus antigen for diagnosis of delta-infection. *Mol Gen Microbiol Virusol* 1998;2:29-32 (In Russ.)].
5. Wang KS, Choo QL, Weiner AJ, et al. Structure, sequence and expression of the hepatitis delta (d) viral genome. *Nature* 1986;323:508-14.
6. Lee CM, Bih FY, Chao YC, et al. Evolution of hepatitis delta virus RNA during chronic infection. *Virology* 1992;188(1):265-73.
7. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. М: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Abdurakmanov DT. Chronic hepatitis B and D. Moscow, 2010 (In Russ.)].
8. Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al. *Fields Virology*, 5th edition. Lipincott Williams & Wilkins; 2007.
9. Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, et al. Chronic hepatitis D: a vanishing disease? An Italian multicenter study. *Hepatology* 2000;32(4 Pt 1):824-7.
10. Gaeta GB, Stroffolini T, Smedile A, et al. Hepatitis delta in Europe: vanishing or refreshing? *Hepatology* 2007;46(4):1312-13.
11. Wedemeyer H, et al. Hepatitis D virus infection – not a vanishing disease in Europe! *Hepatology* 2007;45(5):1331-32.
12. Genne D., Rossi I. Hepatitis delta in Switzerland: a silent epidemic. *Swiss Med Wkly* 2011;18:141.
13. Cross TJ, Rizzi P, Horner M, et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. *J Med Virol* 2008;80(2):277-82.
14. Rehak V. Устное выступление на моноконференции EASL “Гепатит дельта”, Стамбул, Турция, 24-26.09.2010.
15. Raimondo G, Isgri G, Caccamo G, et al. Is there a downgrading in the alert about the hepatitis B virus infection in Italy? *Dig Liver Dis* 2007;39(3):257-61.
16. Абдурахманов Д.Т., Крель П.Е., Лопаткина Т.Н. и др. Хронический гепатит D: клиническая характеристика, течение и прогноз. *Клиническая гепатология* 2009;1:47-50 [Abdurakmanov DT, Krel PE, Lopatkina TN, et al. Chronic hepatitis D: clinical feature, course and prognosis. *Klinicheskaya Gepatologiya* 2009;1:47-50].
17. Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г., Хухлович П.А. и др. Результаты исследования и нерешенные проблемы эпидемиологии и профилактики парентеральных вирусных гепатитов в России. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии* 1994;5:26-32 [Shakhgildian IV, Onishenko GG, Khukhlovitch PA, et al. Results of study and the unresolved issues of epidemiology and prevention of parenteral viral hepatitis in Russia. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii* 1994;5:26-32 (In Russ.)].
18. Семенов С.И. Эпидемиологические особенности и клиническая характеристика вирусных гепатитов В, С и дельта в Республике Саха (Якутия). Автореферат дисс. докт. мед. наук. М.; 2007. [Semenov SI. Epidemiologic properties and clinical characteristic of viral hepatitis B, C and D in Sakha Republik. Moscow, 2007 (In Russ.)].
19. Кузин С.Н., Павлов Н.Н., Семенов С.И. и др. Вирусные гепатиты в различных популяционных группах в Республике Саха (Якутия). *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии* 2004;1:18-22. [Kuzin SN, Pavlov NN, Semenov SI, et al. Virus hepatitis in the different population groups in Saha Republic (Yakutia). *Zhurnal mikrobiologii, ehpideologii i immunologii* 2004;1:18-22 (In Russ.)].
20. Ильченко Л.Ю. и др. Клиническая характеристика гепатита дельта у лиц, проживающих в Республике Тыва. Пятнадцатая Российская конференция “Гепатология сегодня” (Москва, 15-17 марта 2009 г.). [Ichenko LYU et al. Clinical features of hepatitis delta in Tyva Republic. *Hepatology Today*, Moscow, March 15-17, 2009 (In Russ.)].
21. Левитан Б.Н., Дедов А.В. Дельта-гепатит. Астрахань: АГМА; 2001. [Levitan BN, Dedov AV. Hepatitis delta. Astrakhan, 2001 (In Russ.)].
22. Abdurakmanov DT, Yesmembetov KI, Rozina TP, et al. Liver-related mortality in hepatitis delta patients: Russian single center experience. *Dig Liv Dis* 2018;50:867-8.
23. Flodgren E, Bengtsson S, Knutsson M, et al. Recent high incidence of fulminant hepatitis in Samara, Russia: molecular analysis of prevailing hepatitis B and D virus strains. *J Clin Microbiol* 2000;38:3311-6.
24. Nguyen VT, McLaws ML, Dore GJ. Highly endemic hepatitis B infection in rural Vietnam. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22(12):2093-100.
25. Borresen ML, Olsen OR, Ladefoged K, et al. Hepatitis D outbreak among children in a hepatitis B hyper-endemic settlement in Greenland. *J Viral Hepat* 2010;17(3):162-70.
26. Acharya SK, Madan K, Dattagupta S, Panda SK. Viral hepatitis in India. *Natl Med J India* 2006;19(4):203-17.
27. Roshandel G, Semnani S, Abdolahi N, et al. Prevalence of hepatitis D virus infection in HBsAg positive subjects in Iran. *Pak J Biol Sci* 2007;10(10):1751-4.
28. Mansour W, et al. Impact of hepatitis B and Delta viruses coinfection on liver disease in Mauritania. Poster for EASL monoconference, Istanbul, Turkey, 2010.
29. Tsatsralt-Od B, Takahashi M, Nishizawa T, et al. High prevalence of dual or triple infection of hepatitis B, C, and delta viruses among patients with chronic liver disease in Mongolia. *J Med Virol* 2005;77:491-9.
30. Nwokediuko SC, Ijeoma U. Seroprevalence of antibody to HDV in Nigerians with hepatitis B virus-related liver diseases. *Niger J Clin Pract* 2009;12(4):439-42.
31. Moatter T, Abbas Z, Shabir S, Jafri W. Clinical presentation and genotype of hepatitis delta in Karachi. *World J Gastroenterol* 2007;13:2604-507.
32. Khan A, Kurbanov F, Tanaka Y, et al. Epidemiological and clinical evaluation of hepatitis B, hepatitis C, and delta hepatitis viruses in Tajikistan. *J Med Virol* 2008;80(2):268-76.
33. Djebbi A, Rebai WK, Bahri O, et al. Serological markers, viral RNA and genotype of hepatitis delta virus in HBs antigen positive Tunisian patients. *Pathol Biol (Paris)* 2009;57(7-8):518-23.
34. Niro GA. Intrafamilial transmission of hepatitis delta virus: molecular evidence. *J Hepatol* 1999;30:564-9.
35. Sagnelli E, Stroffolini T, Ascione A, et al. The epidemiology of hepatitis delta infection in Italy over the last 18 years. In: Hadziyannis SJ, Taylor JM, Bonino F, editors. *Hepatitis Delta Virus*. NY: Wiley-Liss; 1993. 287-94.
36. Deny P. Hepatitis virus genetic variability: from genotypes I, II, III to eight major clades. *Hepatitis Virus*. Heidelberg, Germany: Springer; 2006. 151-171.
37. Круглов И.В. Особенности гуморального иммунного ответа при гепатитах А, С, дельта и их значение для клиники и диагностики. Автореф. дисс. д.м.н., М., 2006. [Kruglov IV. Humoral immunological response in hepatitis A, C, delta and its clinical and diagnostic significance. Moscow, 2006 (In Russ.)].
38. Ivanyushina V, Radjef N, Alexeeva M, et al. Hepatitis delta virus genotypes I and II cocirculate in an endemic area of Yakutia, Russia. *J General Virol* 2001;82:2709-18.
39. Roingeard P, Dubois F, Marcellin P, et al. Persistent delta antigenaemia in chronic delta hepatitis and its relation with human immunodeficiency virus infection. *J Med Virol* 1992;38:191-4.
40. Guilhot S, Huang S-N, Xia YP, et al. Expression of hepatitis delta virus large and small antigens in transgenic mice. *J Virol* 1994;68:1052-8.
41. Zachou K, Yurdaydin C, Drebbler U, et al. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis. *Liver Int* 2010;30:430-7.
42. Блохина Н.П. Хронический гепатит дельта (клиника, диагностика, лечение). Автореф. дисс. д.м.н., Москва, 1999 г. [Blokchina NP. Chronic hepatitis delta (clinical picture, diagnosis and treatment. Moscow, 1999 (In Russ.)].
43. Nisini R, Paroli M, Accapezzato D, et al. Human CD41T-cell response to hepatitis delta virus: identification of multiple epitopes and characterization of T-helper cytokine profiles. *J Virol* 1997;71:2241-51.
44. Grabowski J, Yurdaydin C, Zachou K, et al. Hepatitis D virus-specific cytokine responses in patients with chronic hepatitis delta before and during interferon alpha-treatment. *Liver Int* 2011;31:1395-405.
45. Aslan N, Yurdaydin C, Wiegand J, et al. Cytotoxic CD4 T cells in viral hepatitis. *J Viral Hepat* 2006;13:505-14.
46. Дедов А.В. Клинико-патогенетическое значение антигенов HLA и бета-2 микроглобулина при хронических диффузных заболеваниях печени вирусной этиологии. Автореф. дисс. к.м.н., Астрахань, 1995. [Dedov AV. Clinical significance of HLA antigens and beta-2 microglobulin in viral chronic liver diseases. Astrakhan, 1995 (In Russ.)].
47. Чишьева Е.М. Клинико-патогенетическое значение противовирусной активности эндогенного интерферона при хронических диффузных заболеваниях печени. Автореф. дисс. к.м.н. Астрахань, 2001. [Chishieva EM. Clinical significance of antiviral activity of endogenous interferon in chronic liver diseases. Astrakhan, 2001 (In Russ.)].
48. Pugnale P, Paziienza V, Guilloux K, Negro F. Hepatitis delta virus inhibits alpha interferon signaling. *Hepatology* 2009;49(2):398-406.
49. Nakano T, Shapiro CN, Hadler SC, et al. Characterization of hepatitis D virus genotype III among Yuca Indians in Venezuela. *J Gen Virol* 2001;82(9):2183-9.
50. Andrade Z, Lesbordes JL, Ravisse P, et al. Acute severe hepatitis with microvesicular steatosis. *Rev Sot Bras Med Tropical* 1992;25:1555-60.
51. Negro F, Shapiro M, Satter eld W, et al. Reappearance of hepatitis D virus (HDV) replication in chronic hepatitis B virus carrier chimpanzees rechallenged with HDV. *J Infect Dis* 1989;4:567-71.
52. Zachou K, Yurdaydin C, Dienes HR, et al. Significance of HDV-RNA and HBsAg levels in delta hepatitis: First data of the HEP-NET/International HDV Intervention Trial. *J Hepatol* 2006;44:178.
53. Mauss S, Berg T, Rockstroh JK, et al. *Hepatology – A Clinical Textbook*. Second Edition. Dusseldorf; 2010.
54. Smedile A, Rizzetto M, Gerin JL. Advances in hepatitis D virus biology and disease. In: Boyer JL, Okner RK, editors. *Progress in liver disease*, vol. 12. Philadelphia: WB Saunders; 1994. 157-75.
55. Casey JL, Niro GA, Engle RE, et al. Hepatitis B virus (HBV)/hepatitis D virus (HDV) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin: the roles of HDV genotype III and HBV genotype F. *J Infect Dis* 1996;174(5):

- 920-6.
56. Smedile A, Ciancio A, Rizzetto M, et al. Clinical virology. Washington DC: ASM Press; 2002, 1227-1240.
 57. Кузнецов П.Л. Клинико-лабораторные особенности течения фульминантной формы вирусных гепатитов В и D с учетом связывающей способности сывороточного альбумина. Автореф. дисс. к.м.н. Екатеринбург, 2005. [Kuznetsov PL. Clinical and laboratory features of fulminant viral hepatitis B and D. Ekaterinburg, 2005 (In Russ.).]
 58. Dienes HP, et al. The significance of infections with two types of viral hepatitis demonstrated by histologic features in chimpanzees. *J Hepatol* 1990;10(1):77-84.
 59. Niro GA, Gravinese E, Martini E, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers of hepatitis delta antibodies. *Liver* 2001;21:254-59.
 60. Saracco G, Macagno S, Rosina F, Rizzetto M. Serologic markers with fulminant hepatitis in persons positive for hepatitis B surface antigen. A worldwide epidemiologic and clinical survey. *Ann Intern Med* 1988;108:380-3.
 61. Farci P, Smedile A, Lavarini C, et al. Delta hepatitis in inapparent carriers of hepatitis B surface antigen. A disease simulating acute hepatitis B progressive to chronicity. *Gastroenterology* 1983;85:669-73.
 62. Wu JC, Chen TZ, Huang YS, et al. Natural history of hepatitis D viral superinfection: significance of viremia detected by polymerase chain reaction. *Gastroenterology* 1995;108(3):796-802.
 63. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2010;17(11):749-56.
 64. Rosina F, Conositore P, Cuppone R, et al. Changing pattern of chronic hepatitis D in Southern Europe. *Gastroenterology* 1999;117(1):161-6.
 65. Romeo A, de Ninno E, Rumi M, et al. 28-year study of the course of HDV infection - A risk factor for cirrhosis and HCC. *Gastroenterology* 2009;136:1629-38.
 66. Niro GA, Smedile A, Ippolito AM, et al. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: a long-term cohort study. *J Hepatol* 2010;53(5):834-40.
 67. Buti M, Homs M, Rodriguez-Frias F, et al. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study. *J Viral Hepat* 2011; 18(6):434-42.
 68. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut* 2000;46:420-6.
 69. Gheorghe L, Iacob S, Simionov I, et al. Natural history of compensated viral B and D cirrhosis. *Rom J Gastroenterol* 2005;14(4):329-35.
 70. Davies SE, Lau JY, O'Grady JG, et al. Evidence that hepatitis D virus needs hepatitis B virus to cause hepatocellular damage. *Am J Clin Pathol* 1992;98:554-8.
 71. Huo TI, Wu JC, Lai CR, et al. Comparison of clinico-pathological features in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma with or without hepatitis D virus superinfection. *J Hepatol* 1996;25(4):439-44.
 72. Hadziyannis SJ. Review: hepatitis delta. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:289-98.
 73. Erhardt A, Hoernke M, Heinzl-Pleines U, et al. Retrospective analysis of chronic hepatitis D in a West German University Clinic over two decades: migratory pattern, prevalence and clinical outcome. *Z Gastroenterol* 2010;48(8):813-7.
 74. Сюткин В.Е. Клиническая характеристика хронических диффузных заболеваний печени, обусловленных сочетанной инфекцией вирусами гепатита В, С и/или дельта. Автореф. дисс. к.м.н., Москва, 1999. [Syutkin VE. Clinical features of chronic liver diseases related to HBV, HCV and/or HDV co-infection. Moscow, 1999 (In Russ.).]
 75. Рахимова Х.К. Хронические диффузные поражения печени дельта-вирусной этиологии (некоторые аспекты вирусологии и иммунопатологии). Автореф. дисс. к.м.н., Душанбе, 2007. [Rakhimova KhK. Chronic liver diseases induced by delta virus. Dushanbe, 2007 (In Russ.).]
 76. Rizzetto M, Rosina F, Saracco G, et al. Treatment of chronic delta hepatitis with alpha 2 recombinant interferon. *J Hepatol* 1986;3(2):229-33.
 77. Abbas Z, Khan MA, Salih M, Jafri W. Interferon for chronic hepatitis D: a systematic review. EASL monoconference "Delta hepatitis". Istanbul, Turkey, 24-26.09.2010. Poster #2.
 78. Farci P, Chessa L, Peddis G, et al. Influence of alpha interferon (IFN) on the natural history of chronic hepatitis D: dissociation of histologic and virologic response. *Hepatology* 2000;32:222.
 79. Lau DT, et al. Resolution of chronic delta hepatitis after 12 years of interferon alpha therapy. *Gastroenterology* 1999;117:1229-33.
 80. Burnevich E, Moiseev S, Mukhin N. Letter: cure of chronic hepatitis B and d after 12 years of treatment with low-dose standart interferon alpha-2b. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:649-50.
 81. Yurdaydin C, Bozkaya H, Gorel S, et al. Famciclovir treatment of chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2002;37:266-71.
 82. Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2006;44(3):713-20.
 83. Wedemeyer H, Yurdaydin C, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011;364(4):322-31.
 84. Sheldon J, Ramos B, Toro C, et al. Does treatment of hepatitis B virus (HBV) infection reduce hepatitis delta virus (HDV) replication in HIV-HBV-HDV-coinfected patients? *Antivir Ther* 2008;13(1):97-102.
 85. Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* 2006;44(3):728-35.
 86. Erhardt A, Gerlich W, Starke C, et al. Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-alpha2b. *Liver Int* 2006;26(7):805-10.
 87. Zhang FL, Casey PJ. Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences. *Annu Rev Biochem* 1996;65:241-69.
 88. Glenn JS, Watson JA, Havel CM, White JM. Identification of a prenylation site in delta virus large antigen. *Science* 1992;256:1331-3.
 89. Bordier BB, Ohkanda J, Liu P, et al. In vivo antiviral efficacy of prenylation inhibitors against hepatitis delta virus. *J Clin Invest* 2003;112:407-14.
 90. Wedemeyer H, Port K, Deterding K, Wranke A. A phase 2 dose-escalation study of lonafarnib plus ritonavir in patients with chronic hepatitis D: final results from the Lonafarnib with ritonavir in HDV-4 (LOWR HDV-4) study. *J Hepatol* 2017;66(Suppl 1),S24.
 91. Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan K, et al. Optimizing lonafarnib treatment for the management of chronic delta hepatitis: The LOWR HDV-1 study. *Hepatology* 2018;67(4):1224-36.
 92. Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor Myrcludex B: first results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol* 2016;65(3):490-8.
 93. Wedemeyer H, Bogomolov P, Blank A, et al. Final results of a multicenter, open-label phase 2b clinical trial to assess safety and efficacy of Myrcludex B in combination with tenofovir in patients with chronic HBV/HDV infection. *J Hepatol* 2018;68:S3.
 94. Bazinet M, Pantea V, Cebotarescu V, et al. Safety and efficacy of REP 2139 and pegylated interferon alfa-2a for treatment-naïve patients with chronic hepatitis B virus and hepatitis D virus co-infection (REP 301 and REP 301-LTF): a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:877-89.
 95. Donnelly RP, Kotenko SV. Interferon-lambda: a new addition to an old family. *J Interferon Cytokine Res* 2010;30(8):555-64.
 96. Rizzetto M, Macagno S, Chiaberge E, et al. Liver transplantation in hepatitis delta virus disease. *Lancet* 1987;2(8557):469-71.
 97. Samuel D, Muller R, Alexander G, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993;329(25):1842-7.
 98. Roche B, Feray C, Gigou M, et al. HBV DNA persistence 10 years after liver transplantation despite successful anti-HBs passive immunoprophylaxis. *Hepatology* 2003;38(1):86-95.
 99. Smedile A, Casey JL, Cote PJ, et al. Hepatitis D viremia following orthotopic liver transplantation involves a typical HDV virion with a hepatitis B surface antigen envelope. *Hepatology* 1998;27(6):1723-9.
 100. Mederacke I, Filmann N, Yurdaydin C, et al. Rapid early HDV RNA decline in the peripheral blood but prolonged intrahepatic hepatitis delta antigen persistence after liver transplantation. *J Hepatol* 2012;56(1):115-22.
 101. Jiang L, Jiang LS, Cheng NS, Yan LN. Current prophylactic strategies against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009;15(20):2489-99.
 102. Faria LC, Gigou M, Roque-Afonso AM, et al. Hepatocellular carcinoma is associated with an increased risk of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology* 2008;134(7):1890-9.

Chronic hepatitis D: current state of the art and emerging treatment

D.T. Abdurakhmanov¹, K.I. Yesmembetov², E.N. Nikulkina³, T.P. Rozina^{1,3}, E.L. Tanaschuk¹, E.Z. Burnevitch¹, V.V. Karpov¹, A.L. Filatova^{1,3}, E.K. Ibragimov¹, M.V. Severov¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, ²National Scientific Center for Oncology and Transplantology, Astana, Kazakhstan, ³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Hepatitis delta virus (HDV) is a defective agent co-infecting approximately 5% of chronic hepatitis B virus (HBV) carriers. An estimated 15 to 20 million patients worldwide are infected with HDV. Co-Infection with HBV and HDV occurs either simultaneously or as superinfection in individuals who already have chronic hepatitis B. Chronic hepatitis D is considered to be the most severe and progressive liver diseases with a high risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Pegylated interferon-alfa remains the only approved drug for treatment of chronic hepatitis D. However, it is characterized by low efficacy and high risk of adverse effects. New insights from the HDV life cycle have resulted in the development of novel promising classes of drug (entry receptor inhibitors, farnesyl-transferase inhibitors, and nucleic acid polymers) that are currently under clinical evaluation.

Key words. *Hepatitis D virus, chronic hepatitis, treatment.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: D.T. Abdurakhmanov. Tareev Clinic of Internal Diseases, Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Moscow, Russia. abdjamal@mail.ru.

To cite: Abdurakhmanov DT, Yesmembetov KI, Nikulkina EN, et al. Chronic hepatitis D: current state of the art and emerging treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2019;28(1):26-34. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-26-34.